Lane Medical Library

Experimenteller Beitrag zur Lehre von dem Zusammenhang entzündlicher Pancreaserkrankungen mit Nekrosen des Fettgewebes.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 7. AUGUST 1897

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Oskar Milisch

aus Küstrin.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Buhl, kgl. württ. Unterarzt.
- Dd. med. Thiemich.
- stud. med. Loock.

Berlin.

Druck von E. Ebering.

Linkstrasse 16.

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit.

Im Jahre 1845 erschienen in Caspers „Wochenschrift für die gesamte Heilkunde“ zwei Aufsätze, die beide sich mit Erkrankungen des Pankreas beschäftigten. In dem ersten beschreibt Wandesleben einen durch Trauma entstandenen Abscess, der incidiert erst eine Zeit lang Eiter, danach grosse Mengen wasserheller Flüssigkeit lieferte. Bei der Sektion fand sich eine nussgrosse Höhle im Pankreaskopf. In dem zweiten Aufsatz beschreibt Löwenhardt einen Sektionsbefund folgendermassen:

„Es zeigte sich zuerst das Mesenterium in eine feste, der Leber nicht unähnliche, aber sehr mürbe fast wie Kohle zerreibbare, mit knotigen Auftreibungen versehene Masse, von schwarzbräunlicher Farbe umgewandelt. Fast ebenso degeneriert war das Pankreas. Die Acini standen gesondert, waren zur Grösse von Pferdebohnen angeschwollen und hatten fast das Aussehen von kleinen Nieren, denen sie auch beim Durchschneiden nicht unähnlich sahen.“

Es sind dies die ersten Berichte über entzündliche Vorgänge am Pankreas und seiner Umgebung. Alsdann lenkte Balser durch seine Veröffentlichung „Ueber Fettnekrose, eine zuweilen tötliche Krankheit des Menschen“ 1882 die Aufmerksamkeit der Fachgenossen auf die entzündlichen Veränderungen am Pankreas, zumal seiner Angabe nach Anfänge der Erkrankung garnicht selten waren; hatte er doch unter 25 nicht ausgewählten Leichen 5 gefunden, bei denen

sich kleine fettnekrotische Herde in der Gegend des Pankreas fanden. Durch seine Anregung entstand nun bald eine ungemein umfangreiche Litteratur. Sie behandelt zum grossen Teil chirurgisch zu behandelnde Pankreaserkrankungen, wie Cysten, Neubildungen etc. zum Teil beschreibt sie ausführlich Fälle, die von denen, wo Erkrankungen des Pankreas und Fettnekrosen nur einen zufälligen Sektionsbefund bildeten — sie hatten intra vitam niemals Erscheinungen gemacht — bis zu den schwersten eine ununterbrochene Stufenleiter bilden. Diese letzterwähnten Fälle machten sehr häufig die Symptome eines Ileus und wurden als solche diagnostiziert, bis die folgende Laparotomie oder Sektion die Falschheit der Diagnose und das Vorhandensein einer ausgesprochenen Pankreatitis ergab. Inbezug auf all diese chirurgisch und klinisch beobachteten Fälle muss auf die entsprechende Litteratur verwiesen werden, unter der namentlich die Arbeiten von Balser, Fitz, Langerhans, sowie die ungemein umfangreichen Abhandlungen von Senn und Seitz erwähnt werden sollen, von denen der letztere nicht weniger als 141 Fälle von Pankreatitis zusammengestellt hat. In dieser Arbeit sollen nur diejenigen Veröffentlichungen besprochen werden, die den experimentellen Untersuchungen über das Entstehen der Pankreatitis und der Fettnekrosen gewidmet sind, also die Arbeiten von Senn, Langerhans, Hildebrand, Dettmer, Jung und Körte. Es werden dann eine Reihe eigener Untersuchungen folgen, die speziell zu dem Zweck vorgenommen wurden, um die Hypothese, dass die Fettnekrose durch Einwirkung des Pankreassaftes auf normales Fett entstehe, noch einmal experimentell anderen Ansichten gegenüber zu beweisen.

Die von Senn angestellten Versuche am Pankreas liegen zeitlich am weitesten zurück — sie fallen in die

Jahre 1885 und 86 — und sollen daher zunächst besprochen werden. Sie stehen zwar mit dieser Arbeit nicht in unmittelbarem Zusammenhang, sind aber doch so umfangreich und wichtig, dass sie eine Besprechung auch an dieser Stelle erfahren müssen. Senn hatte bei seinen sämtlichen Versuchen nur das speziell chirurgische Interesse im Auge; es wäre sonst nicht zu erklären, dass er bei seiner genauen Behandlung der einzelnen Fälle nicht ein einziges Mal das Vorhandensein von Fettnekrosen in der Gegend des Pankreas angiebt. Diese müssen aber nach den Ergebnissen speziell darauf hin vorgenommener Untersuchungen wie der von Hildebrand, Dettmer, Jung, Körte und Verfasser unbedingt wenigstens in einem Teil der Fälle vorhanden gewesen sein. Namentlich gilt dies von der letzten Versuchsreihe, der Anlegung einer inneren Pankreasfistel und des dadurch bedingten Uebertrittes von Pankreassaft in die Bauchhöhle.

Die 1. Reihe umfasst 2 Versuche der queren Durchtrennung des ganzen Pankreas und Wiedervereinigung der Wundflächen durch die Naht. Als wichtige Ergebnisse betrachtet Senn die bewiesene Ungefährlichkeit eines solchen Eingriffes bei Beherrschung der Blutung, und die Beobachtung, dass das Lumen des Ductus in der Länge der bindegewebigen Narbe jedesmal obliterierte. Trotzdem wurde die Verdauung in keiner Weise gestört, da ja noch ein Stück Pankreas sein Sekret in normaler Weise in den Darm abführen konnte.

Die bei der Durchschneidung manchmal nicht ungefährliche Blutung zeigt sich in einem Fall von Zerreissung des Organs beträchtlich geringer, sodass sie an den ohne Gefässunterbindung versenkten Zerreissungsstümpfen von selbst zum Stillstand kam.

Ferner zerquetschte Senn in 2 Fällen ein Stück Pankreas zwischen 2 Zangenblättern vollständig. Er fand beide Male nach verhältnismässig kurzer Zeit — in 1 Fall nach 7 Tagen — das zerquetschte Parenchym vollständig absorbiert und durch Bindegewebe ersetzt. Er schliesst daraus, dass subkutane Zertrümmerung des Pankreas an sich keine tötliche oder nur gefährliche Verletzung ist, da beim Zerquetschen jede Blutung fehlte. Gefährlich kann eine solche Zertrümmerung nur werden, wenn eine Einwanderung von Mikroorganismen möglich oder der Sitz der Zertrümmerung derartig ist, dass dem Sekret jeder Abfluss nach dem Darm hin verlegt ist, d. h. wenn die Verletzung die Mündung des Duct. pancreat. selbst oder deren unmittelbare Umgebung betroffen hat.

Interessant ist die dann folgende Versuchsreihe, die sich mit der Totalexstirpation des Pankreas befasst. Einige Autoren wie Bernard, Colin und Schiff waren durch Wegnahme des ganzen Pankreas bei Vögeln, Schweinen und Katzen zu der Ansicht gelangt, dass der Pankreassaft weder bei den Omnivoren, noch bei den Herbivoren und Karnivoren, noch bei den Vögeln für die Verdauung unentbehrlich sei. Senn fand die Ausführung der Totalexstirpation des Pankreas sehr schwierig. Es muss das Duodenum auf sehr grosse Strecken vom Mesenterium völlig entblösst werden, wodurch nach einiger Zeit Gangrän entsteht. Auch ist die Blutung sehr schwer zu beherrschen; es gingen von 6 Versuchstieren 30=50% sofort nach der Operation an Blutverlust ein. Nur in einem Falle, wo das Tier erst 9 Tage p. op. starb, und infolgedessen eine etwas längere Beobachtung möglich war, zeigte sich am 4. Tage Diarrhoe, die Entleerungen enthielten unverdautes Futter und freies Fett, am 7. Tage auch Blut. Es scheint danach doch, dass auf die Dauer

das Pankreassekret bei der Verdauung nicht entbehrt werden kann. Doch ist die endgültige Lösung dieser Frage noch späteren Untersuchungen vorbehalten, wenngleich die folgenden Versuche von Senn etwas sicherere Resultate ergaben.

Er exstirpierte nämlich nur einen Teil des Pankreas, aber mit dem Duct. pancreat., so dass auch in diesen Fällen jeder Abfluss von Sekret unmöglich war. Trotzdem lebten die Tiere bis zu 126 Tagen; der Tod trat dann nach tagelang fetthaltigen Stühlen an Marasmus ein. Man erklärt den eigentümlichen Umstand, dass zuerst Gesundheit und gute Verdaunng bestand, der zunehmende Marasmus aber erst später eintrat, dadurch, dass das Pankreas bei gestörtem Abfluss sein eigenes Sekret wieder aufsauge und dass der auf diese Weise in den Kreislauf gelangte Saft einen noch unaufgeklärten Einfluss auf die Verdauung ausübe, bis die fortschreitende Degeneration eine weitere Absonderung unmöglich mache. Denn die gleichen Versuche haben auch ergeben, dass das Pankreasparenchym, wenn es aus seiner Verbindung mit dem Darm gelöst wird, in jedem Falle der Degeneration verfällt; schon nach 4 Wochen ist das Parenchym physiologisch unbrauchbar.

Eine längere Reihe von Versuchen über die Unwegsammachung des Duct. pancreat, durch eine Ligatur ergab in allen Fällen das gleiche Resultat, dass auch hierbei das von seiner Verbindung mit dem Darm abgeschnittene Stück der Atrophie und Sklerose anheimfiel. Dagegen blieb der andere Teil normal. In einigen Fällen mit doppelter Ligatur zeigte es sich, dass das zwischen beiden Ligaturen gelegene ungenügend ernährte Stück sehr leicht gangränös wird resp. vereitert, „weil das Pankreasgewebe eine zur Fäulnis höchst geeignete Masse ist und die möglichst günstigen Be-

dingungen für Entwicklung septischer Keime darbietet."

Auch die Anlegung einer äusseren Pankreasfistel, wobei das vom Darm getrennte Drüsenstück in die Bauchwunde eingenäht wurde, bestätigte in jeder Beziehung die schon gemachten Erfahrungen über die Atrophie des vom Darm getrennten Parenchyms. Aus dem allmählich abnehmenden Abfluss von Sekret wurde auf eine fortschreitende Degeneration des Parenchyms geschlossen und diese Annahme durch mikroskopische Untersuchung bestätigt. Die Degeneration begann etwa nach 8—11 Tagen und dauerte bis zum 20. bis 27 Tage, wo die Sekretion ganz aufhörte und das gesamte absondernde Gewebe untergegangen war. Der Gang war innernalb des narbigen Bindegewebes etwas erweitert; das mit dem Darm in Verbindung gebliebene Stück Pankreas auch in all diesen Fällen normal.

Den Schluss der von Senn vorgenommenen Untersuchungen bildet endlich eine Reihe von künstlich angelegten innern Pankreasfisteln. Abgesehen von einigen Fällen von Abscessbildung und Peritonitis purulenta, denen die Tiere erlagen, findet Senn die Sterblichkeit nicht grösser als bei andern Operationen und kommt dadurch zu dem Schluss, „dass normaler Pankreassaft mit dem Bauchfell in Berührung getreten, keine Entzündung desselben erzeugt;" dagegen wirkt er auf die äussere Haut stark reizend ein; denn die Umgebung der äusseren Pankreasfisteln war, solange der Ausfluss dauerte, stets wund und maceriert. Die geringe oder überhaupt fehlende Einwirkung auf das Peritoneum konstatiert auch Bernard, und Heidenhain erklärt diese Thatsache so, dass „das Eiweissferment durch Berührung mit den lebenden Geweben irgendwie zersetzt wird, vielleicht in Zymogen." Es muss gerade, wie schon erwähnt, bei diesen letzten

Versuchen auffallen, dass Senn trotz des Abflusses von Pankreassekret in die Bauchhöhle mit keinem Worte das Vorkommen von Veränderungen des intraabdominellen Fettgewebes erwähnt, und es ist diese Thatsache nur so zu erklären, dass er neben dem chirurgischen Interesse seiner Arbeiten andere Beobachtungen völlig in den Hintergrund stellte.

Dagegen haben die anderen Autoren, deren Arbeiten hier einer Besprechung zu unterziehen sind, ihre verschiedenen Untersuchungen nur zu dem Zweck angestellt, den Zusammenhang zwischen entzündlichen Erkrankungen des Pankreas und den Fettnekrosen und Hämorrhagien zu ergründen. Der erste dieser Autoren ist Langerhans. In der „Festschrift zu R. Virchow's 71. Geburtstage" veröffentlichte er 12 Versuche an Tieren. Er bereitete eine Verdünnung von Kaninchenpankreassaft, indem er eben getöteten Kaninchen das frische Pankreas entnahm, dies in einem Mörser mit kleinen Glassplittern und Wasser zerrieb; ein Filtrat davon musste also verdünntes Sekret enthalten. Von diesem Filtrat injizierte er nun 9 Kaninchen und 3 Hunden mittels Pravazscher Spritze erst kleine, dann wachsende Mengen teils durch die Haut in die Gegend der fettreichen Nierenkapsel, teils in das Unterhautfettgewebe. Seine Resultate weisen 8 Mal das Fehlen jeglicher Reaktion auf, obwohl die Tiere in einzelnen Fällen wenige Tage, in andern ca. 1 Jahr p. op. getötet und genau untersucht wurden. In 2 Fällen entstanden nach Injektion grösserer Dosen bei zwei kleinen fetten Hunden Abscesse an der Injektionsstelle, die Eiter (?), Blut, zersetztes Fett und nekrotische Gewebsfetzen enthielten. Ein Tier ging an putrider Peritonitis ein, und nur in 1 einzigen Falle fand sich bei dem 22 Tage p. op. getöteten fetten Kaninchen eine wirkliche Fettgewebsnekrose in der Gegend der linken Niere.

Die mikroskopische Untersuchung ergab im Centrum der umschriebenen, durch eine bindegewebige Kapsel abgeschlossenen, 4 mm (im Durchmesser) grossen Nekrose nur tote Zellen, die, wie Langerhans selbst sagt „ein durch Essigsäure aufzuhellendes Eiweissmaterial bilden, in dem eine wechselnde Menge stark gefärbter Blut- und Eiterkörperchen erhalten ist und das am meisten einem eingedickten Abscesse entspricht.“ Er spricht sich dahin aus, dass diese Abscessbildung nicht einer Infektion ihre Entstehung verdanke, sondern wohl eine Folge der starken Einwirkung des Fettferments sei, „das bei unmittelbarer Wirkung auf verschiedene Gewebe eitrige Entzündung, bei vermittelter und abgeschwächter Einwirkung aber Spaltung der in den lebenden Fettzellen enthaltenen Oeltröpfchen und die daraus resultierende Fettgewebsnekrose hervorrufe.“ Die Annahme der abgeschwächten Wirkung resultiert aus dem Umstande, dass die der Kapsel anliegende periphere Zone sich aus den schon von Balser beschriebenen Zellen zusammensetzte, die die typischen Schollen, Ringe und Kugelschalen aufwiesen, also als echte nekrotische Fettzellen zu betrachten waren. Er kam also trotz seiner in der grössten Mehrzahl negativen Resultate zu der Ueberzeugung, dass die Fettgewebsnekrose eine Folge der Einwirkung von Pankreassaft auf Fettgewebe sei.

Bedeutend wertvollere Resultate erzielte Hildebrand bei seinen Versuchen. In der festen Ueberzeugung, dass die Nekrosen nur durch Einwirkung von Pankreassekret entständen, die Pankreatitis also das primäre, die Nekrosen das secundäre wären, suchte er durch Sekretstauung, Sekret- und Blutstauung und durch direkten Uebertritt von Sekret in die Bauchhöhle Nekrosen des Fettgewebes zu erzielen. Um Sekret-

stauung hervorzurufen, wurde der Duct. Wirsung. unterbunden, der Erfolg waren typische Fettnekrosen; um eine Abführung des gestauten Sekrets durch die Blutbahn zu verhindern, wurden ausser dem Duct. auch eine Anzahl Venenstämmchen umschnürt, der Erfolg war ebenso sicher; um direkten Uebertritt normalen Saftes in die Bauchhöhle zu veranlassen, wurden eben exstirpierte Stücken anderen Tieren ins Netz implantiert resp. der Excisionsstumpf offen gelassen, sodass er normales Sekret in die Bauchhöhle abgab: auch bei diesen Versuchen erzielte man regelmässig Nekrosen. Während also Langerhans unter 12 Versuchen ein positives Ergebnis hatte, erhielt Hildebrand in allen 12 Fällen ausgesprochene Nekrosen, die sowohl makroskopisch als mikroskopisch sich als solche deutlich erkennen liessen. Seine Erfolge sind um so wertvoller, als die Art und Weise, wie er die Versuche anstellte, sich den natürlichen Verhältnissen beim erkrankten Menschen möglichst nähert. Um nun auch festzustellen, welches der Pankreasfermente die Ursache der Fettnekrosen sei, das Fettferment oder das Trypsin, brachte Hildebrand reines Trypsin einigen Tieren in die Bauchhöhle. Geringe Mengen brachten keine Wirkung hervor, nach Aufpudern von ca. 1,0 g reinen Trypsins aber starben die Tiere nach wenigen Tagen. Bei der Sektion fanden sich überall da, wohin das Trypsin gekommen war, vielfache Hämorrhagien und „exquisite Blutungen unter der Darmserosa. Die Därme sahen wie bestäubt mit Blutherden aus.“ Dagegen zeigte sich niemals auch nur eine Spur von Veränderungen des Fettes. Es kommt nach diesen Ergebnissen Hildebrand zu dem Resultat, dass das Trypsin die Ursache der Hämorrhagien, das Fettferment aber die Ursache der Fettnekrosen sei.

Dann stellte Dettmer eine Reihe von Versuchen an,

die eine Fortsetzung der eben besprochenen Hildebrandschen Experimente darstellen. Er erzielte beim Verfahren nach Hildebrand auch in allen Fällen ein positives Resultat. Nur 2 Versuche hatten ein negatives Ergebnis. Dettmer unterband nämlich in einem dieser Fälle nur die Venen des lienalen Teils, um zu sehen, „ob durch Cirkulationsstörung allein Stoffe zurückgehalten würden, welche auf die Drüse selbst und ihre Umgebung einen schädigenden Einfluss ausübten.“ Nach 12 Tagen ging das Tier an Inanition ein, etwas Abnormes fand sich nicht. Es kann das negative Ergebnis aber nicht auffallen, da ja durch die Unterbindung eines Teils der Venen eine Sekretstauung sich nicht bilden und somit auch keine Diffusion eintreten konnte. Im Gegenteil ist wohl sogar anzunehmen, dass infolge der Cirkulationsstörung eine geringere Sekretion oder fast völliges Aufhören derselben eintrat, womit möglicherweise die geringe Fresslust des Tieres zusammenhängt. Leider hat Dettmer nicht angegeben, ob im Stuhl des Tieres sich vielleicht unverdaute Speiseteile oder unverändertes Fett vorfanden, was unseres Erachtens nach immerhin möglich gewesen ist. In dem 2. erfolglosen Falle handelt es sich um ein sehr abgemagertes, wohl auch nicht gesundes Tier, bei dem ebenfalls die Venen unterbunden und ausserdem der duodenale Teil des Duct. panc. durch eine Ligatur abgeschnürt wurden. Nach 3 Tagen geht das Tier ein; makroskopisch finden sich keine Nekrosen, über eine ev. mikroskopische Untersuchung berichtet Dettmer nichts.

Jung stellte seine Versuche in anderer Weise an. Er brachte eine mit Trypsin gefüllte Gelatinekapsel in die Bauchhöhle. Nach 9 Tagen tötete er das Tier und fand da, wo die Kapsel gelegen hatte, keine Blutungen wohl aber nekrotische Veränderungen des Fettes. Doch

ist diesem Versuche irgend ein besonderer Wert nicht beizulegen, da das verwendete „Trypsin“ gar kein reines Trypsin war, sondern alle 3 Pankreasfermente enthielt. Jung selber schreibt darüber: „Dieses Trypsin zeigte, aufgeweicht in Wasser, unter dem Mikroskop organisierte Elemente, gleich Bildern von Drüsengewebe, welche kaum Zweifel über die Anwesenheit getrockneter, zerkleinerter Pankreassubstanz liessen.“ Es ist somit das Entstehen von Fettnekrosen sehr wohl auch in diesem Falle durch die Einwirkung des Fettfermentes zu erklären, das natürlich in der Drüsensubstanz auch vorhanden war. In einem Falle von Einbringung von Schweinepankreas in den Bauch eines Kaninchens erzeugte er septische Peritonitis, auch, indem er frisches Hundepankreas in die Bauchhöhle von 3 Kaninchen brachte, bei 2 von diesen. Jung schreibt diese Peritonitis dem durch Anätzung des Darmes [er findet mikroskopisch an einzelnen Stellen die Struktur der Darmwand nicht mehr erkennbar und jegliche Kernfärbung fehlend] erleichterten Eindringen von Darmbakterien zu. Dettmer schreibt in Bezug auf die Versuche von Jung: „Bei unseren Tieren, wo Katzen Katzenpankreas und Hunden Hundepankreas eingebracht worden war, war bei den analogen Versuchen keine Peritonitis entstanden. Andererseits könnte man sich aber auch denken, dass das Hundepankreas stärker ätzende Eigenschaften hätte, namentlich, wenn es mit Kaninchen-Eingeweiden zusammengebracht wird.“ Bei dem 3. Tiere, dem Jung von dem Hundepankreas eingebracht hatte, entstand keine Peritonitis, bei der Sektion 6 Tage p. op. fand sich das Drüsenstück am untern Leberrande, der angefressen war und jedenfalls geblutet hatte, denn es lagen dort eine Anzahl Gerinnsel. Das Fett im Netz zeigt makroskopisch Veränderungen, dsgl.

das Fett der Nierenkapsel, beides wird bei mikroskopischer Untersuchung deutlich als nekrotisch erkannt. Jung kommt schliesslich zu den Folgerungen, dass die Blutungen in und um das Pankreas durch Einwirkung des Pankreassaftes zu erklären sind und die Fettnekrosen „zum Teil dem Fett emulgierenden und Fett zersetzenden Enzym des Pankreassaftes zuzuschreiben, grösstenteils aber wohl dem Eiweiss zersetzenden Enzym.“ Für die letztere Annahme scheint uns absolut kein Grund vorzuliegen; Jung hat in keinem Falle durch reine Trypsinwirkung Nekrosen erzielt und so ist und bleibt es wahrscheinlicher und logisch richtiger, die spezifische Einwirkung auf Fettgewebe dem in keinem Falle ausgeschalteten Fettferment zuzuschreiben und nicht dem Trypsin.

Ueberhaupt ist wohl, wie Dettmer schreibt, die Anordnung der Jungschen Versuche nicht richtig; man muss zu derartigen Versuchen stets Pankreas der gleichen Tiergattug verwenden, denn man kann sich sehr wohl vorstellen, dass das Pankreassekret eines Karinvoren in gewisser Weise anders wirkt, als das eines Herbivoren, fällt doch z. B. bei letzterem die Eiweiss verdauende Wirkung viel weniger ins Gewicht.“

Die neuesten bis jetzt veröffentlichten experimentellen Untersuchungen rühren her von Körte; er veröffentlichte sie im Dezember 1896 in der „Berliner Klinik.“ Er teilt seine Versuche in 3 Klassen: mechanische Verletzungen der Drüse, auch Excision und Implantation von Drüsenstücken [also ähnlich wie Hildebrand u. Dettmer], dann eine artifizielle Entzündung durch Injektion irritierender Substanzen, wie Eiterbouillon, Terpentinöl etc., endlich Verletzungen an dem auf diese Weise vorher in entzündlichen Zustand versetzten Pankreas. Bei einfachen Quetschungen

resp. Zertrümmerungen der Drüsensubstanz erhielt Körte keine Fettgewebsnekrose, bei Excisions- und Implantationsversuchen unter 6 Fällen 4 mal. Bei Unterbindung der sämtlichen Pankreasgefässe erzielte er Tod am 3. Tage infolge von Peritonitis nach Gangrän der Duodenalwand. Dass unter den erwähnten 6 Fällen 2 mal Nekrosen nicht auftraten, während sie in anderen Fällen bei genau gleicher Versuchsanordnung sich vorfanden, kann nicht Wunder nehmen. Verf. machte bei seinen eigenen Versuchen die gleiche Erfahrung und schiebt die Schuld auf zufällige Vorkommnisse. So fand Verf. in einem negativen Falle den Duct. an der Durchschnittsstelle durch einen Pankreasstein verschlossen, der den Uebertritt von Sekret verhindert hatte (s. u.) Bei der Reihe der Injektionsversuche finden wir unter 15 Versuchen 6 mal Nekrosen vermerkt. 2 davon entfallen auf die 10 mal vorgenommene Injektion von Bacterium coli- und Eiter-Bouillon. Beide Male war mit der Nadel absichtlich ein Blutextravasat erzeugt, um einen günstigen Nährboden zu geben. Dagegen finden sich in 5 Fällen von Terpentininjektion (0.2 g) und in einem von frischer Staphylokokkenkultur neben deutlicher Pankreatitis interstitialis und kleinzelliger Infiltration in 4 Fällen auch deutliche Fettnekrosen. Endlich erzeugte Körte in 3 Fällen durch Injektion von Terpentinöl Pankreatitis, um nach einigen Tagen das so entzündete Pankreas mechanischen Insulten zu unterwerfen. Bei der Sektion fand er in allen 3 Fällen eine besonders deutlich ausgesprochene Pankreatitis interstitialis, in keinem Falle aber eine Spur von Fettnekrosen. Körte hat also unter 29 Versuchen nur 10 mal Nekrosen des Fettgewebes erzeugt, und zwar entstanden die Nekrosen unabhängig von der Entwicklung des abdominalen Fettes. Abgesehen von chirurgisch und physiologisch interessanten

Folgerungen kommt Körte zu dem Schluss, dass für viele Fälle „die zusammen mit Pankreas-Erkrankungen gefundenen Fettnekrosen als Folge der ersteren anzusehen sind," dass aber, er stützt sich namentlich auf E. Fränkel, „es anzunehmen ist, dass das Entstehen von Entzündungen, Blutungen und Nekrose der Drüse dadurch begünstigt werden kann, indem das Gewebe der Drüse und deren Umgebung durch die Nekroseherde weniger widerstandsfähig gemacht wird."

Eigene experimentelle Untersuchungen.

Die folgenden Untersuchungen entsprangen der Absicht, gegenüber den Körteschen Versuchen noch einmal die schon von Hildebrand u. Dettmer angestellten Versuche zu wiederholen, die den natürlichen Verhältnissen jedenfalls am meisten nahe kommen. Bei gleich günstigen Resultaten wären dann ja die von den oben genannten Autoren aufgestellten Behauptungen noch einmal auf experimentellem Wege bewiesen worden. Und dies hat Verf. in der That erreicht, indem er, wie die unten angeführten Versuche besagen, von 10 Fällen mit Ausnahme von 3, die weiter unten erklärt werden sollen, in allen Fällen exquisite Fettgewebsnekrosen teils im und am Pankreas, teils auch in entfernter gelegenen Teilen des Netzes und Mesenteriums hervorrufen konnte. Es sei hier vor Aufzählung der einzelnen Versuche noch vorweg bemerkt, dass bei sämtlichen Operationen natürlich unter Beobachtung der strengsten Asepsis und Antisepsis gearbeitet wurde, welchem Umstand Verf. es verdankt, dass in keinem Falle bei der Sektion auch nur eine Spur

von Peritonitis gefunden wurde. Die Tiere wurden zwecks Einleitung der Narkose mit Tüchern fest umwickelt, in tiefer Narkose auf ein gewöhnliches Kaninchenbrett gespannt und so operiert. Zur Narkose wurde stets Chloroform verwendet; ein Chloroformtod wurde nicht beobachtet, sondern festgestellt, dass die Versuchstiere, es waren in allen Fällen Katzen, verhältnismässig viel Chloroform ohne jeden Schaden vertragen.

Die Bauchdecken wurden geschoren und rasiert, mit Seife, Aether und Sublimat gereinigt und das ganze Tier mit Ausnahme des Operationsfeldes mit sterilen Tüchern bedeckt, desgl. auch der Operationstisch.

Alsdann wurde zur Eröffnung der Bauchhöhle geschritten und das emporgeschlagene Netz wie auch ev. eventrierte Eingeweide mit feuchtwarmen sterilen Kompressen bedeckt.

Da Dettmer einen Watte-Collodium-Verband als hinreichend erkannt hatte, so wandte ich denselben in allen Fällen an und erzielte darunter eine Heilung der Bauchwunde per primam.

Versuchsprotokolle.

I. 1. 12. 96. Grosse, schwarzweisse, gut genährte Katze. Nach der beschriebenen Vorbereitung wird die Bauchhöhle durch einen Schnitt von ca. 10 cm Länge geöffnet. Das zunächst vorliegende Netz wird nach oben zurückgeschlagen, einige Dünndarmschlingen hervorgezogen, bis man das Pankreas zwischen Milz und Duodenum deutlich übersieht.

Der duodenale Teil des Pankreas wird durch eine Catgut-Ligatur fest abgeschnürt, so dass ein Teil der Drüse mit dem Darm in natürlicher Verbindung bleibt. Lienalwärts der Ligatur wird ein ca. 3 cm langes Stück excidiert; am lienalen Stumpf nur ein blutendes Ge-

fäss unterbunden, so dass das Sekret dieses Teils frei nach der Bauchhöhle abfliessen kann. Reposition der Darmschlingen, der Milz und des grossen Netzes. Schluss der Bauchwunde durch etwa 10 Catgutnähte. Watte-Collodium-Verband.

2. 12. Das Tier liegt ruhig da und verschmäht jede Nahrung.

6. 12. Infolge der geringen Nahrungsaufnahme ist das Tier stark abgemagert, im Uebrigen wohl.

10. 12. Es hat sich erholt und ist völlig wohl. Es soll daher am

16. 12. zu einem 2. Versuche benutzt werden. Es zeigt sich aber nach Laparotomie das Netz in weiter Ausdehnung völlig unlöslich verklebt, so dass nach vergeblichen Versuchen der Lösung das Tier getötet wird.

Sektionsbefund: Es findet sich keine Spur von Peritonitis, Fettnekrosen oder Blutungen. Der duodenale Teil des Pankreas ist normal rötlich gefärbt und etwas verhärtet; der lienale fühlt sich ganz hart an. In ihm findet sich an der Oeffnung des Ductus auf der Schnittfläche ein über stecknadelkopf grosser Pankreasstein, der den Ductus völlig verschliesst. Sonst sind makroskopisch keine Veränderungen wahrnehmbar.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt Bindegewebswucherung im lienalen Teil, sonst nichts Abnormes, namentlich keine Spur von Fettnekrosen.

II. 9. 12. 96. Starke, gutgenährte schwarze Katze. Es wird in der gleichen Weise operiert wie in I. Auch ist hier am lienalen Stumpf ein ziemlich central liegendes Gefäss zu unterbinden. Reposition. Schluss der Wunde durch Naht. Verband.

12. 12. Das Tier ist ebenfalls abgemagert;

18. 12. es erholt sich zusehends.

6. 1. 97. Das Tier völlig wohl. Es wird am 15. 1. getötet.

Sektionsbefund: Verklebungen des Netzes nicht sehr ausgedehnt und leicht zu lösen.

Das lienale Stück des Pankreas ebenso verändert wie I., das duodenale ganz normal. Bei genauer Untersuchung stellt sich heraus, dass die um das Gefäss des lienalen Stumpfes gelegte Ligatur nicht nur das Gefäss, sondern auch den in nächster Nähe laufenden Ductus mitgefasst hat. Es konnte also auch hier kein Sekret austreten, und so fanden sich auch in diesem Falle keine Fettnekrosen.

III. 8. 3. 97. Starke, fette graue Katze. Das Tier wird behandelt wie I. und II., doch wird das excidierte Stück ins Netz implantiert. Die nicht sehr erhebliche Blutung aus dem lienalen Stumpf steht nach Kompression; es wird nichts unterbunden, um eine ev. Wiederholung von II. zu vermeiden.

9. 3. Das Tier macht einen schlechten Eindruck.

10. 3. Es ist in letzter Nacht verendet.

Sektionsbefund: Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigt ein Blick in die Pankreasgegend zahllose kleine opake gelbweisse Fleckchen, die wie Fettnekrosen aussehen. Dieselben sind verstreut namentlich über das dem lienalen offenen Pankreasstumpf anliegende Netz, das sie völlig besäen, und das in der Nähe liegende Mesenterialfett. Ebenso ist das ins Netz implantierte Pankreasstück mit jenen weissen Fleckchen besät, desgl. das anliegende Netz und Mesenterium.

Die mikroskopische Untersuchung der mit Hämatoxylin-Eosin oder Biondi-Heidenhainschem 3-Farbengemisch gefärbten Schnitte ergiebt sehr deutlich das Vorhandensein von Fettnekrosen. Die Ränder der Schnitte findet man vielfach mit stark gefärbten Ne-

krosen besetzt, die z. T. die von Balser beschriebene Ring-, Kugelschalen- und Schollen-Form sehr deutlich zeigen. Nach der Mitte zu kommen dann Zellen, die bei schwacher Vergrösserung normal aussehen, bei stärkerer aber Anfänge von Nadelbildungen zeigen. Noch weiter nach der Mitte folgt dann ganz normales Fett. Es waren in diesen Fällen also reichliche Fettgewebsnekrosen vorhanden.

IV. 31. 3. 97. Gutgenährte Katze. Gleiche Operation wie III., auch Implantation des excidierten Stückes ins Mesenterium.

I. 4. Das Tier ist verhältnismässig wohl, es scheint den Operationsshoc gut überstanden zu haben.

3. 4. Das Tier sieht schlechter aus als am 1.

5. 4. In der Nacht Exitus.

Sektionsbefund: In der Gegend des Pankreas zahlreiche nekrotische Herde, schon makroskopisch deutlich erkennbar bis linsengross. Das im Mesenterium liegende Stück sowie das Mesenterialfett weisen ebenfalls herdförmige Nekrosen auf. Die dem implantierten Stück anliegende Darmschlinge zeigt kleine subseröse Blutungen. Die mikroskopische Untersuchung der Herde bestätigt die Annahme von Nekrosen sehr klar, eine mikroskopische Untersuchung der hämorrhagischen Dünndarmschlinge fand nicht statt.

V. 8. 1. 97. Grosse schwarze, sehr gut genährte Katze.

Nachdem das Pankreas in seiner ganzen Länge sichtbar gemacht ist, sieht man aus ihm eine Anzahl Venenstämmchen kommen, die sich in die etwas in der Tiefe laufende V. splenica ergiessen. Von diesen werden am lienalen Teil 5 unterbunden. Die dadurch entstehende Stauung wird bereits während der Operation

daran kenntlich, dass der ganze lienale Teil, dem die unterbundenen Gefässe angehören, sich blaurot verfärbt und anschwillt. Dieser Teil wird vom übrigen Pankreas durch eine feste Ligatur abgeschnürt. Reposition. Naht. Verband.

11. 1. Das Tier macht andauernd einen schlechten Eindruck, frisst fast nichts und verfällt.

12. 1. Exitus letalis in letzter Nacht.

Sektionsbefund: Der lienale abgeschnürte Teil des Pankreas zeigt eine dunkelblaurote Färbung und ist wie zu einem Knollen verdickt; der duodenale ist normal. Makroskopisch findet sich nichts von Fettnekrosen. Ueber die mikoskopische Untersuchung siehe Fall VI.

VI. 15. 1. 97. Grosse, schwarzweisse Katze. Ebenso behandelt wie V.

17. I. Das Tier sieht so schlecht aus, dass das Eingehen bald zu erwarten ist.

18. 1. Heute früh ist es verendet.

Sektionsbefund: (5 Std. p. m.)

Auch hier findet sich der abgebundene Teil der Drüse stark geschwollen und blaurot aussehend. Darauf nimmt man einige weissliche Pünktchen von Nekrosen wahr.

Die mikroskopische Untersuchung lässt die kleinen Pünktchen als echte Fettnekrosen erkennen. Auch ein Stückchen des anliegenden Netzes, das makroskopisch keine Veränderungen aufwies, zeigte sich dabei fettnekrotisch. Die Untersuchung des lienalen Drüsenteils selbst zeigt das interacinöse Fett gleichfalls nekrotisch, ausserdem im Gewebe vielfache, z. T. sehr ausgedehnte Hämorrhagieen.

VII. 5. 2. 97. Eine junge Katze wird getötet und das ihr entnommene frische Pankreas zerkleinert

und einer inzwischen laparotomierten Katze in die Bauchhöhle verstreut.

8. 2. Das Tier erholte sich nie ganz und wurde heute morgen tot aufgefunden.

Sektionsbefund: Die Sektion ergiebt, dass die ins Netz implantierten Stücke Pankreas vollständig nekrotisch erweicht und matsch sind. Schon makroskopisch sieht man in der Nähe dieser Stücke kleine Nekroseherde, die mikroskopische Betrachtung ergiebt das gleiche Resultat. Auch findet sich in der Randzone der erweichten Stücke und im anliegenden Netz eine starke kleinzellige Infiltration, wohl als Zeichen einer reaktiven Entzündung aufzufassen.

VIII. 17. 2. 97. Grosse, graue Katze. Es wird nach Aufhebung des Netzes das Pankreas an zwei Stellen durch Ligaturen abgeschnürt, das zwischen den Ligaturen liegende Stück bleibt in der Kontinuität. Schluss der Wunde durch Naht. Verband.

20. 2. Das Tier fängt an sich zu erholen, nachdem es sich bisher ziemlich schlecht befunden hatte.

23. 2. Die Erholung schreitet nicht fort; kein wesentlicher Unterschied gegen 20.

26. 2. Das Tier ist in der letzten Nacht eingegangen.

Sektionsbefund: Am Pankreas selbst findet sich nichts Abnormes, auch sonst im Abdomen nicht. Nur da wo das Netz am Pankreas anlag und die Ligaturen eingeschnitten hatten, fanden sich fettnekrotische Herde, wie die mikroskopische Untersuchung bestätigte.

IX. Um die ungünstigen Ergebnisse der Fälle I. und II. noch mehr aufzuheben, als es durch III u. IV. schon der Fall war, wurden die letzten beiden Versuche wieder nach der Art von III. angestellt, also

auch hier das excidierte Stück der Bauchhöhle einverleibt.

16. VIII. 97. Eine starke graue Katze wird nach Analogie des Falles III. operiert. Durch Abgleiten einer Klemmpincette von einem grossen Gefäss entsteht eine so profuse Blutung, dass das ganze Operationsgebiet dadurch verdeckt wird. Es gelingt zwar bald, das Gefäss wieder zu fasssen und zu unterbinden; auch wird die Bauchhöhle aufs Peinlichste gereinigt. Doch geht das Tier $^1|_2$ Stunde p. op. an Blutverlust und Shoc zu Grunde. Die sofort folgende Sektion ergiebt eine allgemeine Anämie höchsten Grades.

Dieser Versuch ist leider misslungen und so wird der letzte noch einmal in derselben Weise vorgenommen.

X. 26. VII. 97. Operation wie bei III an einer starken schwarzen Katze.

27. VII. Das Tier befindet sich ziemlich schlecht; es nimmt keine Nahrung.

28. VII. Heute früh Exitus.

Sektionsbefund: (4 Std. p. m.)

Das ganze Netz, das nach Eröffnung des Bauches zunächst vorliegt, zeigt neben starker Rötung und Hyperämie zahllose kleine bis hanfkorngrosse Fettnekrosen, desgleichen das ganze Mesenterium. Allerdings sind auch hier die Stellen in der Nähe des Pankreasstumpfes und des implantierten Stückes besonders bevorzugt. Die Hämorrhagie war in keinem der anderen Fälle so deutlich ausgesprochen, wie in diesem, auch hat höchstens der Fall III. gleich zahlreiche Nekrosen ergeben. Die mikroskopische Untersuchung unterblieb hier aus besonderen Gründen.

Wenn ich das Ergebnis meiner sämtlichen Versuche zusammenfasse, so erhielt ich in 3 Fällen keine

Nekrosen des Fettgewebes und zwar aus dem Grunde, weil 2 mal dem Sekret der Abfluss nach der Bauchhöhle verlegt war (Fall I durch einen entweder schon vorhandenen oder erst nach der Operation irgendwie entstandenen Pankreasstein, Fall II durch eine Ligatur), beim 3. Versuche aber das Tier nicht am Leben blieb, sondern $^1/_2$ Std. p. op. zu Grunde ging. In sämtlichen Fällen aber, wo Pankreassekret entweder direkt oder durch Diffusion in die Bauchhöhle gelangen konnte, gingen die Tiere ziemlich schnell ein und es fanden sich stets, bald in grösserer bald in geringerer Ausdehnung jene eigentümlichen, von Balser beschriebenen Fettnekrosen im Fett des Pankreas, Netzes und Mesenteriums. Ich schreibe danach die Entstehung dieser Nekrosen einzig und allein der Einwirkung des Pankreassaftes zu, und zwar — nach den Trypsin-Versuchen von Hildebrand und Dettmer — ausschliesslich dem Fettferment, und setze, wie die ebengenannten Autoren die Blutungen und Hämorrhagieen auf Rechnung des Trypsins. Ich schliesse mich auch darin Hildebrand vollständig an, dass ich mit ihm, Fitz u. A. die Pankreaserkrankung für das Primäre, das Auftreten der Fettnekrosen für die sekundäre, aus der Pankreaserkrankung resultierende Erscheinung hatte.

Ich thue dies mit um so grösserer Berechtigung, als alle Versuche, die Fettnekrose als das primäre, causale Moment zu erklären, sich als nicht stichhaltig erwiesen haben. So hat auch die von Balser und nach ihm von Ponfick aufgestellte Behauptung, die Ursache der Nekrose sei vielleicht mikroparasitärer Natur, und die von ihnen und andern, wie E. Fränkel etc. angestellten Kulturversuche für diese Theorie keine Stütze bieten können; denn mit Ausnahme von zwei Fällen, wo es gelang, einen Bacillus zu züchten, der

noch dazu der grossen Gruppe des Bacterium coli angehören soll, ist es niemals gelungen, irgend einen Kulturversuch von Erfolg gekrönt zu sehen. Und so müssen wir daran festhalten, dass in allen Fällen von Fettgewebsnekrose es sich zunächst um eine Pankreaserkrankung handelt oder gehandelt hat, und dass die Fettnekrose niemals als ursächliches Moment für die Pankreatitis angesehen werden kann.

Es ist mir ein Bedürfnis, auch an dieser Stelle Hrn. Prof. Dr. med. Hildebrand für die Anregung zu dieser Arbeit und für die während der Ausarbeitung derselben stets bereitwilligst gewährte Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Litteratur.

Wandesleben, Caspers Wochenschrift für die gesamte Heilkunde 1845.

Löwenhardt, Caspers Wochenschrift 1845.

Balser, Virchows Archiv. 1882. Band 90.

— Verhandlungen des XI. Congresses für innere Medicin 1892.

Langerhans, Virchows Archiv. Band 122.

— Festschrift. R. Virchow zum 71. Geburtstag 1891.

Körte, Langenbecks Archiv für klinische Medicin Band 48. Heft 4.

— Berliner Klinik. Sammlung klinischer Vorträge. Heft 102. Dezember 1896.

Senn, Volkmanns klinische Vorträge. Chirurgie Heft 313-14. 1888.

Seitz, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 20.

Fitz, Acute Pancreatitis. A Consideration of Pancreatic Hemorrhage, Hemorrhagic, Suppurative, and Gangrenous Pancreatitis, and of Disseminated Fat-necrosis. Boston 1889.

Dettmer, Inaug. Dissert. Göttingen 1895.

Jung, „ „ „ 1895.

Hildebrand, Centralblatt für Chirurgie 1895. No. 12.

— Verhandlungen des Chirurgen-Congresses. Berlin 1885.

Eugen Fränkel, Ueber den gegenwärtigen Stand der Lehre von der Fettgewebsnekrose. Münchener med. Wochenschrift 1896. No. 35 und 36. (1.—8. Sept. 1896.)

Ponfick, Berliner klinische Wochenschrift 1896. No. 17.

Thesen.

I.

Bei jedem Falle von Hydrocele ist die Exstirpation der Tunica vaginalis propria vorzunehmen.

II.

Es ist anzustreben, dass alle zur Butterbereitung bestimmte Milch pasteurisiert werde.

III.

Bei den muskulären Erkrankungen des Herzens ist namentlich eine mechanisch-diätetische Behandlung indiciert.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit, Oskar Milisch, evangelischer Konfession, Sohn des Rentiers und Stadtrat Milisch, wurde am 2. Mai 1875 zu Küstrin, Kreis Königsberg N|M., geboren. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Rats- und Friedrichs-Gymnasium, späteren Kgl. Gymnasium zu Küstrin, welches er am 15. März 1893 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Im S. S. 1893 war er an der Universität Jena immatrikuliert. Zu Beginn des Winter-Semesters 1893 wurde er in das damalige Kgl. med.-chir. Friedrich-Wilhelms-Institut, jetzige Kaiser-Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen aufgenommen. Vom 1. April bis 1. Oktober 1894 genügte er seiner Dienstpflicht bei der 4. Kompagnie des Kaiser Alexander Garde-Grenadier-Regiments No. 1.

Am 10. Juli 1895 bestand er das Tentamen physicum, am 7. Juli 1897 das Tentamen medicum, am 13. Juli 1897 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

v. Bergmann, v. Bardeleben (Jena), du Bois-Reymond (†), Blasius, Burchardt, Dilthey, Engler, Ewald, E. Fischer, B. Fränkel, Gerhardt, Geissler, Goldscheider, E. Grawitz, Gurlt, Gusserow, Hildebrand, Hertwig, Heubner, Israel, Jolly, Jürgens, Knorr (Jena), W. Krause, R. Köhler, F. König, Köppen, Kundt (†), Langgaard, Lassar, v. Leyden, Liebreich, Olshausen, Oppenheim, Rubner, Salkowski, F. E. Schulze, Schweigger, Schwendener, Schweninger, Sonnenburg, Stahl (Jena), F. Strassmann, Thierfelder, Tilmann, H. Virchow, R. Virchow, Waldeyer, Warburg.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht der Verfasser an dieser Stelle seinen ehrerbietigsten Dank aus.